

# Hubungan Faktor Kebocoran Vaskuler dengan Disfungsi Paru pada Demam Berdarah Dengue

## *Relationships between Vascular Leakage Factor and Pulmonary Dysfunction in Dengue Hemorrhagic Fever*

Azizah Retno Kustiyah<sup>1</sup>, Soemantri AG<sup>2</sup>

### **ABSTRACT**

**Background:** Mortality in Dengue patients hospitalized in Dr. Kariadi Hospital, Semarang is very high. The most common cause of death were bleeding and Multiple Organ Dysfunction including pulmonary dysfunction that manifest as Acute Lung Injury (ALI) and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). The previous study have shown the incidence of ARDS in DSS but the incidence of pulmonary dysfunction in dengue hemorrhagic fever is unknown.

**Design and Methods:** An analytical observational study was performed in Non DSS and DSS patients. Research subjects were patients, aged 3-14 years old, with DHF according to WHO criteria 1999 hospitalized in the pediatric ward and Pediatric Intensive Care Unit (PICU) Dr. Kariadi Hospital Semarang from February 2003 until August 2005.

**Result:** Forty patients were included for analysis consisting of 20 Non DSS and 20 DSS. Mann-Whitney analysis showed a significant differences in the incidence pulmonary dysfunction between Non DSS and DSS patient ( $p < 0,05$ ). Kendall's Tau\_b analysis showed a relationship between PEI value and pulmonary dysfunction, the low total protein plasma level with pulmonary dysfunction and the low albumin plasma level with pulmonary dysfunction with  $r = 0.552$ ;  $0.540$ ;  $0.353$  respectively, ( $p = 0.01$ ).

**Conclusion:** The study showed that pulmonary dysfunction occurred more frequent in DSS than Non DSS. There were relationships between vascular leakage factors (PEI, total protein level, albumin level) with incidence of pulmonary dysfunction in DHF patients (Sains Medika, 3(1):1-15).

**Key words:** dengue hemorrhagic fever, dengue shock syndrome, pulmonary dysfunction

### **ABSTRAK**

**Latar belakang:** Angka kematian pada penderita sindrom syok dengue (SSD) di RS Dr.Kariadi Semarang masih sangat tinggi. Penyebab kematian terbanyak adalah perdarahan dan disfungsi organ multipel, salah satunya adalah organ paru yang bermanifestasi sebagai *Acute Lung Injury* (ALI) dan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Pada penelitian sebelumnya telah diketahui angka kejadian ARDS pada SSD, sedangkan penelitian mengenai angka kejadian disfungsi paru pada penderita DBD belum pernah dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan disfungsi paru pada penderita Non SSD dan SSD.

**Metode:** Merupakan penelitian observasional analitik yang dilakukan pada penderita Non SSD dan SSD. Sampel penelitian adalah penderita dengan diagnosis DBD berdasarkan kriteria WHO 1999 yang dirawat di bangsal penyakit anak atau di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) antara Februari 2003 sampai Agustus 2005, berusia 3-14 tahun. Pemilihan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*. Dilakukan pemeriksaan parameter disfungsi paru yang meliputi  $pO_2/FiO_2$  dan  $AaDO_2$  pada hari pertama pasien didiagnosis DBD. Data dianalisis dengan Fischer exact test untuk melihat perbedaan kejadian disfungsi paru antara penderita Non SSD dan SSD, Kendall's Tau\_b test untuk mencari hubungan disfungsi paru dengan faktor kebocoran vaskuler.

**Hasil:** Diperoleh sebanyak 40 orang sampel terdiri dari 20 penderita Non SSD dan 20 penderita SSD. Hasil analisis Mann-Whitney menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kejadian disfungsi paru antara penderita Non SSD dan SSD ( $p < 0,05$ ). Hasil analisa korelasi Kendall's Tau\_b menunjukkan terdapat hubungan antara besarnya PEI dengan disfungsi paru ( $r = 0,540$ ); rendahnya kadar protein total dengan disfungsi paru ( $r=0,353$ ); dan rendahnya kadar albumin dengan disfungsi paru ( $r=0,552$ ).

**Kesimpulan:** Disfungsi paru pada penderita SSD lebih sering terjadi dibanding pada penderita Non SSD. Terdapat hubungan antara faktor kebocoran vaskuler (PEI, kadar protein total, kadar albumin) dengan kejadian disfungsi paru pada penderita DBD (Sains Medika, 3(1):1-15).

**Kata kunci:** demam berdarah dengue, sindrom syok dengue, disfungsi paru.

1 Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA)

2 Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (UNDIP)

## PENDAHULUAN

Infeksi virus dengue memiliki spektrum klinis yang luas, dari derajat ringan sampai berat. Infeksi dengue yang paling ringan dapat tidak menimbulkan gejala (*silent dengue infection*), atau demam tanpa penyebab yang jelas (*undifferentiated febrile illness*), diikuti oleh demam dengue (DD) dan demam berdarah dengue (DBD) (Brahmarapravati, 1993; Thongcharoen & Jatanasen, 1993).

Manifestasi klinis infeksi dengue yang ringan akan sembuh sendiri tanpa pengobatan (*self limiting*), sedangkan demam dengue (DD) dan demam berdarah dengue (DBD) memerlukan pemantauan dan pengelolaan adekuat, oleh karena pada DD dapat disertai perdarahan dan pada DBD dapat disertai syok dan perdarahan (Brahmarapravati, 1993; Thongcharoen & Jatanasen, 1993).

Berdasarkan jumlah kasus DBD, di Indonesia menjadi urutan ketiga setelah Thailand. Secara epidemiologi Surabaya merupakan tempat pertama kali dicurigainya kasus DBD pada tahun 1968, dan pada tahun 1994 DBD telah menyebar ke seluruh propinsi di Indonesia. Hasil survei virologi menunjukkan bahwa di Indonesia terdapat empat tipe virus yaitu DEN 1,2,3 dan 4 dengan dominasi tipe DEN 2 dan DEN 3, dan virus DEN 3 sangat berkaitan dengan kasus DBD berat. Dari tahun 1968 hingga tahun 1999 telah terjangkit 213 Dati II dari 304 Dati II yang ada. Kasus DBD meningkat secara berfluktuasi dari 0,05 per 100.000 penduduk menjadi 9,2 per 100.000 penduduk pada tahun 1999 (Suroso dan Umar, 1999; Soedarmo, 1999).

Walaupun angka kematian DBD di Indonesia secara umum (*case fatality rate* = CFR) sudah rendah yaitu 2,5% (tahun 1997) dan sampai sekarang tetap dibawah 3% (Suroso dan Umar, 1999), akan tetapi untuk *sindrome syok dengue* (SSD) angka kematian di rumah sakit masih tinggi. Angka kematian SSD di RS. Dr. Kariadi Semarang pada periode 4 tahun (1996 – 2000) berkisar antara 5,7 – 50%. Angka kematian DBD berat (SSD syok berkepanjangan, syok berulang, perdarahan masif) yang dirawat di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) RS. Dr. Kariadi masih sangat tinggi. Pada tahun 1998 telah dirawat 22 penderita DBD berat (4% di antara DBD yang dirawat di rumah sakit) dengan angka kematian 51,2% (Setiati *et al.*, 1996).

Kadaan ini disebabkan sulitnya memprediksi perjalanan klinis DBD, khususnya apakah penderita akan mengalami syok atau tidak. Demikian juga belum ada petanda

laboratorium yang dapat dipakai untuk memprediksi syok pada DBD. Hal ini menyebabkan keterlambatan deteksi dini syok, pengelolaan cairan menjadi terlambat, pada akhirnya angka kematian tinggi karena timbul penyulit perdarahan dan disfungsi organ multiple (Setiati, 2004). Disfungsi organ multipel yang terjadi salah satunya adalah organ paru, dimana dapat terjadi disfungsi paru baik berupa *Acute Lung Injury* (ALI) maupun *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).

Patogenesis demam berdarah dengue (DBD) masih kontroversial. Terdapat dua teori yang sering dianut untuk menerangkan patogenesis yang terjadi pada DBD. Teori yang diketahui paling banyak diterima adalah infeksi sekunder atau hipotesis *immune enhancement*. Hipotesis ini menyatakan bahwa pasien yang mengalami infeksi sekunder dengan virus dengue heterologus melalui proses *antibody-dependent enhancement* (ADE) secara bermakna berisiko menderita SSD. Teori yang kedua adalah mutasi genetik virus yang menyebabkan peningkatan replikasi virus dan viremia, peningkatan replikasi virulensi virus dan potensi menimbulkan wabah (Gubler, 1998; Halstead, 2000).

Beberapa teori telah dikemukakan guna menerangkan patogenesis DBD, yaitu teori virulensi virus dan beban virus, teori *enhancement dependent antibody*, teori endotoksin, apoptosis, dan teori endotel. Sel endotel kapiler diasumsikan berperan dalam patogenesis DBD dan mulai banyak diteliti secara *in vitro*. Kebocoran vaskuler dan trombositopenia berkaitan dengan integritas endotel kapiler yang terganggu (Anderson *et al.*, 1997; Sutaryo, 1999; Avirutnan *et al.*, 1998).

Peran dan fungsi sel endotel pada inflamasi berubah untuk sementara akibat stimulasi sitokin (IL 1, TNF  $\alpha$ , IL 6, IL 8), virus, bakteri, kompleks imun, dan aktivasi sel B dan sel T, sehingga menyebabkan aktivasi endotel ditunjukkan dengan ekspresi molekul adhesi, seperti *soluble Intercellular Adhesion Molecule-1* (sICAM-1), *soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (sVCAM-1), E-Selectin, *von Willebrand Factor* (vWF), *thrombomodulin* (TM) dan *Plasminogen Activator Inhibitor* (PAI) yang menyebabkan kebocoran vaskuler dan prokoagulan (Avirutnan *et al.*, 1998; Robbins, 1999; Kayal *et al.*, 1998).

Perubahan patofisiologi utama yang membedakan demam dengue (DD) dengan demam berdarah dengue (DBD) adalah peningkatan permeabilitas vaskuler yang terjadi pada DBD dengan akibat hilangnya volume plasma, keluar dari kompartemen vaskuler ke dalam interstisial sehingga terjadi peningkatan hematokrit, hipoproteinemia, dan

akan menimbulkan efusi serosa di dalam ruang pleura, perikardium, dan peritoneum (Gubler, 1998; Peres *et al.*, 1998; Hadinegoro *et al.*, 1999). Pada masa akut DBD, bisa muncul gejala subjektif dan objektif. Oleh karena infeksi dengue bersifat sistemik, maka semua organ dapat terserang, salah satunya adalah organ paru. Pada organ paru dapat terjadi efusi pleura, edema paru dan ARDS (Sutaryo, 2004). Edema paru terjadi akibat hilangnya integritas membran alveolar-kapiler, menyebabkan meningkatnya permeabilitas plasma. Cairan memasuki ruang alveolar dan mengganggu fungsi surfaktan menyebabkan mikroatelektasis dan gangguan pertukaran gas. Akhirnya terjadi ketidaksesuaian ventilasi-perfusi dengan shunting darah melalui alveoli yang tidak mengalami ventilasi, dan meningkatnya gradient oksigen alveolar-arterial ( $AaDO_2$ ) (Rothenhaus, 2003). Adanya edema paru dapat menyebabkan gangguan fungsi paru, ditandai dengan adanya hipoksemia dan hiperkapnia. Salah satu metode untuk memperkirakan oksigenasi adalah rasio  $PaO_2/FiO_2$ . Rasio ini kemudian digunakan untuk menentukan adanya shunting di paru. Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi  $PaO_2$ , yaitu: konsentrasi atau fraksi oksigen pada udara inspirasi ( $FiO_2$ ), jumlah ventilasi alveolar, kurve disosiasi oksihemoglobin, dan kapasitas fungsional paru. Efusi pada rongga pleura dapat mengakibatkan gangguan pernapasan pada penderita DBD karena compliance paru yang menurun. Permeabilitas plasma yang meningkat juga dapat menyebabkan edema paru yang juga akan mengganggu fungsi paru.

Penelitian tentang DBD telah banyak dilakukan, baik penelitian klinis, epidemiologi, maupun laboratorium. Penelitian Elly Deliana tahun 1995 mengenai gambaran ARDS pada Demam Berdarah Dengue Berat, menyimpulkan bahwa ARDS dapat berkembang secara progresif dan mempunyai angka kematian yang tinggi (Deliana, 1995). Anky T dkk pada tahun 1990 meneliti 85 kasus DBD yang menunjukkan bahwa kejadian hiperventilasi alveolar pada DBD sebesar 87,06% dan pemberian  $O_2$  dapat mengurangi gangguan ventilasi yang berupa hiperventilasi alveolar (Rini, 1990). Penelitian Tatty (2004) menyatakan bahwa Indeks Efusi Pleura atau *Pleural Effusion Index* (PEI) mempunyai peranan terbesar untuk memprediksi syok, sesuai dengan teori patogenesis DBD yang menyebutkan kebocoran vaskuler merupakan kelainan utama dan mengakibatkan keluarnya plasma ke dalam ruang interstisial, pleura, perikardium, dan peritoneum yang apabila berat dapat menyebabkan syok hipovolemia (Setiati, 2006). Sampai saat

ini belum ada penelitian tentang dampak gangguan endotel pada DBD terhadap permeabilitas vaskuler paru yang meningkat yang menyebabkan gangguan fungsi paru. Pada penelitian ini akan diteliti gangguan fungsi paru dengan parameter  $AaDO_2$  dan  $pO_2/PiO_2$  pada analisa gas darah yang dihubungkan dengan *Pleural Effusion Index* (PEI), kadar protein total dan albumin sebagai parameter faktor kebocoran vaskuler pada DBD.

Secara umum penelitian bertujuan untuk mengetahui adanya perbedaan kejadian disfungsi paru pada penderita Non SSD dan SSD. Secara khusus bertujuan untuk mengetahui hubungan antara masing-masing faktor kebocoran vaskuler dengan disfungsi paru. Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan mutu pengelolaan DBD dan menurunkan angka kematian dan kecacatan penderita SSD.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini dilaksanakan di Bangsal IRNA C (Infeksi), Bangsal HND, dan PICU RS Dr. Kariadi Semarang, pada bulan Februari 2003 sampai Agustus 2005. Desain penelitian adalah penelitian observasional analitik. Populasi target penelitian adalah pasien anak yang menderita DBD. Populasi terjangkau adalah pasien anak yang menderita DBD yang dirawat di bangsal Ilmu Kesehatan Anak RS Dr. Kariadi Semarang. Sampel adalah pasien anak yang menderita DBD yang dirawat di bangsal Ilmu Kesehatan Anak RS Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi: Pasien yang didiagnosis DBD berdasarkan kriteria WHO 1999 dan berumur 3 – 14 tahun. Kriteria eksklusi adalah penderita infeksi saluran napas akut: pneumonia dan sepsis. Dengan total sampel sebanyak 40 anak. Sampel dipilih berdasarkan metode *consecutive sampling* dimana pasien DBD yang memenuhi kriteria penelitian diambil sebagai sampel sesuai dengan kedatangan pasien ke rumah sakit. Pengambilan sampel dihentikan setelah jumlah sampel terpenuhi.

Pemberian *informed consent* pada orang tua penderita yang didiagnosa sebagai DBD di UGD atau di bangsal Anak sesuai dengan Kriteria WHO tahun 1999. Pencatatan data penderita meliputi umur, jenis kelamin, gejala klinis, hasil pemeriksaan laboratorium, rontgen foto dada dalam posisi AP dan RLD dan BGA. Penderita dibagi dalam 2 kelompok, yaitu kelompok Non SSD dan SSD. Sampel darah yaitu darah rutin dan

kadar protein / albumin serta rontgen foto dada posisi AP & RLD, BGA diambil saat penderita mulai didiagnosis DBD.

### **Penegakan Diagnosis Demam Berdarah Dengue (DBD) (WHO, 1999)**

Kriteria klinis:

- Demam tinggi mendadak tanpa sebab jelas, berlangsung terus menerus 2 – 7 hari. Terdapat manifestasi perdarahan, termasuk uji torniket positif, petekia, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis, dan atau melena.
- Pembesaran hati. Terdapat tanda-tanda kegagalan sirkulasi: nadi cepat dan lemah, penurunan tekanan nadi, hipotensi, kaki dan tangan dingin, kulit lembab dan pasien tampak gelisah.

Kriteria laboratoris:

1. Trombositopenia ( $< 100.000/\text{mm}^3$ )
2. Hemokonsentrasi, dapat dilihat dari kenaikan hematokrit 20% atau lebih menurut standar umur dan jenis kelamin.

Dua kriteria klinis pertama ditambah trombositopenia dan hemokonsentrasi cukup untuk menegakkan diagnosis klinis DBD. Efusi pleura dan atau hipoalbuminemia dapat memperkuat diagnosis terutama pada pasien anemia dan atau terjadi perdarahan. Pada kasus syok, peningkatan hematokrit dan adanya trombositopenia mendukung diagnosis DBD.

1. Derajat I: Demam yang disertai gejala konstitusional  
Variabel skala yang tidak khas, satu-satunya manifestasi perdarahan adalah uji tornikuet positif.
2. Derajat II: Derajat I, disertai perdarahan spontan pada kulit atau perdarahan lain.
3. Derajat III: terdapat tanda-tanda kegagalan sirkulasi yaitu denyut nadi yang cepat dan lemah, tekanan nadi menurun atau hipotensi, disertai kulit yang dingin, lembab dan penderita gelisah.
4. Derajat IV: Renjatan (syok) berat dengan nadi yang tidak dapat diraba, dan tekanan darah yang tidak dapat diukur.
5. Derajat DBD
6. Non SSD: DBD derajat I dan II
7. SSD: DBD derajat III dan IV

### Indeks Efusi Pleura

Estimasi semikuantitatif cairan serosa rongga pleura pada foto polos dada pada proyeksi lateral dekubitus kanan dengan membandingkan lebar maksimal efusi pleura (A) dengan lebar maksimal hemitorak kanan (B). Diukur pada saat penderita mulai didiagnosis DBD.

$$IEP = \frac{A}{B} \times 100$$

### Kadar protein total dan albumin plasma

Kadar protein total dan albumin plasma diambil dari sampel darah vena, diperiksa dengan metode spektrofotometri. Sampel darah diambil pada saat penderita mulai didiagnosis DBD.

### AaDO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> dan skor disfungsi paru

AaDO<sub>2</sub> merupakan perbedaan tekanan oksigen alveoli dan tekanan oksigen arteri. Nilai normalnya adalah < 25-20 mmHg. PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> merupakan kadar oksigen dalam darah dibandingkan dengan pemberian fraksi oksigenasi. Nilai normalnya adalah: > 300. Skor Disfungsi paru ditentukan berdasarkan manifestasi disfungsi paru adalah ALI dan ARDS. ALI: pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300, disertai dengan AaDO<sub>2</sub> > 25 mmHg. ARDS: pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200, disertai dengan AaDO<sub>2</sub> > 25 mmHg.

### Analisis Data

Uji  $\chi^2$  digunakan untuk membandingkan kejadian disfungsi paru pada penderita Non SSD dan SSD. Korelasi antara indeks efusi pleura, kadar protein total plasma, kadar albumin plasma dengan skor disfungsi paru diuji dengan uji korelasi dari Kendall's Tau\_b.

## HASIL PENELITIAN

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Distribusi sampel berdasarkan umur dan jenis kelamin disajikan pada Tabel 1. Hasil uji  $\chi^2$  menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara rerata umur anak Non SSD dan SSD ( $p = 0,104$ ). Tabel 2 menunjukkan karakteristik pasien pada kelompok Non SSD dan kelompok dengan SSD. Data ini terdistribusi tidak normal, sehingga untuk mengetahui perbedaan pada penderita Non SSD dan SSD digunakan uji Mann-Whitney.

Hubungan disfungsi paru dengan derajat DBD ditampilkan pada Tabel 3. Kejadian disfungsi paru pada Non SSD (25%) dan SSD (75%). Kejadian disfungsi paru pada SSD lebih besar 9 kali dibanding dengan Non SSD.

Tabel 1. Distribusi penderita berdasarkan umur dan jenis kelamin.

Variabel	Derajat DBD		p Hasil uji $\chi^2$
	Non SSD (n= 20)	SSD (n=20)	
Umur (tahun); rerata (SD)	8,07 (2,46)	6,90 (2,92)	0,104
Jenis kelamin			
Laki-laki (n%)	9 (45%)	7 (35%)	0,748
Perempuan (n%)	11 (55%)	13 (65%)	

Tabel 2. Karakteristik anak dengan DBD yang digunakan sebagai subjek penelitian

Variabel	Derajat DBD		p Hasil uji Mann-Whitney
	Non SSD (n= 20)	SSD (n=20)	
Indeks massa tubuh; rerata (SD)	14,76 (2,42)	14,09 (3,99)	0,03
Awitan demam; rerata (SD)	3,4 (1,23)	3,8 (1,15)	0,29
MAP (mmHg)	77,67 (5,42)	66,17 (10,05)	<0,001
Suhu (°C)	38,11 (0,77)	37,86 (0,83)	0,034
Frekuensi nafas (x/menit)	26,4 (2,39)	30,70 (3,91)	<0,001
Frekuensi jantung (x/menit)	103,50 (13,49)	116,70 (16,61)	0,02
Hemoglobin (g/dl); rerata (SD)	13,19 (0,95)	14,43 (1,20)	0,004
Leukosit (/mm <sup>3</sup> ); rerata (SD)	4,550 (1465)	7885 (1204)	<0,001
Trombosit (/mm <sup>3</sup> ); rerata (SD)	71,850 (17,051)	52.600 (24.590)	0,017
Hematokrit (%); rerata (SD)	39,77 (3,14)	44,61 (3,36)	<0,001
Kadar protein total	5,99 (0,67)	5,21 (1,22)	0,018
Kadar albumin plasma	3,24 (0,27)	2,79 (0,57)	0,002
Indeks efusi pleura	15,84 (6,32)	27,40(16,28)	0,012
pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	431 (142,94)	246,73 (71,63)	<0,001
AaDO <sub>2</sub>	60,59 (70,10)	119,31 (47,81)	<0,001

Tabel 3. Hubungan kejadian disfungsi paru dengan derajat DBD

	Tidak ada disfungsi paru	Disfungsi Paru	Total
Non SSD (Jumlah %dari seluruh Non SSD)	15 (75%)	5 (25%)	20 (100%)
SSD (Jumlah %dari seluruh SSD)	5 (25%)	15 (75%)	20 (100%)
Total (Jumlah % dari seluruh diagnosis)	20 (50%)	20 (50%)	40 (100%)

Keterangan: Fischer exact test: df = 1; p = 0,004; POR= 9,0;CI95% =2,15 – 37,68

Hasil analisa korelasi Kendall's Tau<sub>b</sub> menunjukkan terdapat hubungan antara besarnya PEI dengan disfungsi paru (r = 0,540; korelasi bermakna hingga level 0,01); rendahnya kadar protein total dengan disfungsi paru (r=0,353); dan rendahnya kadar albumin dengan disfungsi paru (r=0,552).

## PEMBAHASAN

Pada Tabel 1 tampak bahwa penderita SSD berumur lebih muda dibanding penderita Non SSD. Hasil penelitian Gamble *et al.*, (2000) menunjukkan adanya permeabilitas pembuluh darah anak lebih besar dibandingkan dengan dewasa dan pembuluh darah anak lebih rentan terhadap pengaruh-pengaruh faktor luar yang mengganggu permeabilitas pembuluh darah. Hal ini terjadi karena pembuluh darah pada anak masih dalam pertumbuhan, sehingga lebih permeabel dan mudah terjadi kebocoran. Mikrovaskuler diketahui lebih permeabel terhadap air dan protein plasma daripada pembuluh darah yang lebih matang. Oleh karena itu syok hipovolemik akibat kebocoran kapiler pada DBD lebih sering terjadi pada anak daripada orang dewasa dan permeabilitas mikrovaskuler dapat berubah menurut umur. Pada umur yang lebih muda lebih mudah terjadi kebocoran kapiler karena peningkatan permeabilitas.

Awitan demam saat masuk rumah sakit pada penderita Non SSD tidak berbeda secara bermakna dengan SSD. Dengan demikian penderita DBD pada penelitian ini saat masuk ke rumah sakit di antara demam hari ke-3 dan 5 atau rata-rata demam hari ke-4 yang merupakan masa rawan terjadinya syok pada DBD. Keadaan ini sesuai dengan saat terjadinya gangguan hemostasis dan kebocoran vaskuler (Setiati, 2004; Supriatna, 2004; Martini, 1997). Pada penderita SSD rata-rata frekuensi jantung lebih besar secara bermakna dibanding penderita Non SSD. Peningkatan frekuensi jantung dapat dikaitkan dengan terjadinya syok di mana pada syok akan terjadi peningkatan frekuensi jantung. Nilai rata-rata *Mean Arterial Pressure* (MAP) pada penderita Non SSD lebih besar secara bermakna dibanding pada penderita. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Supriatna (2004). Suhu tubuh penderita Non SSD lebih tinggi dibanding penderita SSD, tetapi secara statistik tidak bermakna. Hal ini sesuai dengan teori di mana pada penderita SSD didapatkan suhu yang mengalami penurunan pada saat terjadi syok.

Pada penderita SSD jumlah leukosit lebih tinggi secara bermakna dibanding penderita Non SSD. Kadar leukosit pada saat syok berhubungan erat dengan keparahan penyakit (Kurane and Ennis, 1994).

Jumlah trombosit penderita SSD lebih rendah dengan Non SSD, sesuai dengan penelitian Jutfhie (1999) dan Tatty (2004). Trombositopenia merupakan keadaan yang selalu terjadi pada DBD, dan sesuai dengan derajat berat penyakit dan terjadinya

perdarahan. Trombositopenia diasumsikan dipacu oleh kompleks antigen antibodi pada receptor Fc trombosit dan komplemen C3 yang melekat pada permukaan trombosit (Mitrakul *et al.*, 1997). Penyebab lain trombositopenia adalah penurunan umur trombosit, agregasi trombosit karena jejas endotel kapiler, dan PIM/ DIC. Penurunan produksi trombosit pada fase awal penyakit merupakan penyebab trombositopenia. Pada saat itu sumsum tulang tampak hiposeluler ringan dan megakariosit meningkat dalam berbagai bentuk fase maturasi. Tampaknya, virus secara langsung menyerang mieloid dan megakariosit. Trombosit pada saat itu dapat mencapai 20.000 – 50.000/mm<sup>3</sup>. Pada hari sakit ke-5 sampai ke-8, trombositopenia terutama disebabkan oleh penghancuran trombosit dalam sirkulasi. Kompleks imun yang melekat pada permukaan trombosit mempermudah penghancuran trombosit oleh sistem retikuloendotelial di dalam hati dan limpa, mengakibatkan trombositopenia pada fase syok. Tetapi, penghancuran trombosit ini dapat pula disebabkan oleh kerusakan endotel, reaksi oleh kompleks imun, antibodi trombosit spesifik, atau DIC yang disebabkan oleh syok lama. Pada fase ini dijumpai peningkatan jumlah megakariosit pada sumsum tulang. Disamping penurunan jumlah, dibuktikan pula adanya disfungsi trombosit. Derajat trombositopenia cenderung berhubungan dengan berat (Fadinegoro, 1998).

Hemoglobin dan hematokrit meningkat pada SSD dibanding pada Non SSD. Hal ini sesuai teori patogenesis DBD terjadinya kebocoran vaskuler sampai 48 jam sehingga albumin masih bocor ke ruang interstisial dengan akibat hemokonsentrasi karena terjadi hipovolemia (Wilis *et al.*, 2002) Meningkatnya kebocoran vaskuler mungkin sebagai akibat disfungsi endotel, tetapi berbeda dengan sepsis bakteri, pada DBD tidak terdapat kerusakan pada sel endotel. Kebocoran vaskuler pada DBD mungkin dihubungkan dengan efek mediator vasoaktif yang dihasilkan seperti kinin, komplemen C3a, C5a, histamin dan sitokin (TNF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, INF- $\gamma$  dan RANTES) (Setiati, 2004). Keadaan ini mendukung teori bahwa kebocoran vaskuler terjadi 24-48 jam (Vaughan *et al.*, 1991).

Permeabilitas vaskuler yang meningkat menyebabkan kebocoran plasma merupakan manifestasi klinis DBD dengan patofisiologi yang belum dimengerti sepenuhnya. Kebocoran protein dan masuknya cairan kedalam ruang ekstrasvaskuler mengakibatkan hipovolemia, hemokonsentrasi (peningkatan hemoglobin dan hematokrit), hipoproteinemia, hipoalbuminemia, efusi pleura, asites dan syok (Bhamarapravati, 1989).

Rerata PEI pada kelompok SSD lebih tinggi secara bermakna dibanding anak dengan Non SSD. Efusi pleura terjadi pada 55% penderita Non SSD dan 100% penderita SSD. Penelitian Tatty (2004) juga mendapatkan hasil yang sama. Keadaan ini menunjukkan bahwa kebocoran vaskuler pada SSD lebih berat daripada Non SSD (Setiati, 2004). Green *et al.*, (1999) menjumpai rata-rata PH pada SSD sebesar 14,1%, dan efusi pleura terjadi pada 84% penderita SSD. Efusi pleura kanan pada 75% penderita SSD (Sumarmo, 1983).

Kadar protein total dan albumin plasma anak dengan SSD lebih rendah secara bermakna dibandingkan anak Non SSD ( $p = 0,018$ ). Hasil ini sesuai dengan penelitian Jutfhie (1999) dan Tatty (2004). Pada pemeriksaan BGA pada penelitian ini didapatkan rerata  $pO_2/FiO_2$  dan  $AaDO_2$  pada penderita Non SSD berbeda bermakna dengan pada penderita SSD. Semakin kecil nilai  $pO_2/FiO_2$  maka nilai  $AaDO_2$  semakin besar. Pada penderita Non SSD didapatkan sebanyak 50%  $AaDO_2 < 25$  (normal), sedangkan pada penderita SSD didapatkan 100% penderita  $AaDO_2$ . Hal ini menunjukkan adanya shunting pada penderita DBD. Shunting terjadi akibat perembesan cairan ke dalam alveoli dan jaringan interstisial. Shunting yang terjadi pada SSD lebih hebat dibandingkan penderita Non SSD.

Pada sindroma kebocoran vaskular yang hebat pada DBD akan terjadi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) yang ditandai adanya kerusakan pada epitel alveoli dan endotel kapiler paru, inflamasi akut dan edema paru (Setiati, 2004). Edema paru adalah akumulasi berlebihan cairan ekstrasvaskular di dalam paru, akibat transudasi cairan dari kapiler paru ke dalam ruang alveolus dan bronkiolus, karena permeabilitas kapiler yang meningkat. Hal ini terjadi juga apabila cairan yang melalui paru melebihi kemampuan untuk mengeluarkannya, akibat pemberian cairan yang berlebihan, yang menyebabkan perubahan dalam mekanik paru seperti penurunan *compliance* paru, hipoksemia yang memburuk akibat ketidaksesuaian ventilasi/ perfusi (*ventilation perfusion mismatch*), kompresi bronkus, dan selanjutnya penurunan fungsi surfaktan.

Gangguan fungsi paru ditunjukkan dengan penurunan perbandingan  $pO_2/FiO_2$  dan peningkatan  $AaDO_2$ . Deliana (1995) melaporkan bahwa kejadian ARDS pada SSD terjadi sebanyak (93,3%). ARDS merupakan akibat kerusakan epitel alveoli dan endotel kapiler yang mengakibatkan hiperventilasi, hipoksemia berat dan infiltrat luas pada foto thorax. Pada SSD peningkatan permeabilitas vaskuler secara akut menyebabkan kebocoran plasma ke ruang interstisial. Efusi pleura sering terjadi pada SSD. Sedangkan

Anky (1990) sudah menemui adanya gangguan pernapasan berupa hiperventilasi pada penderita DBD.

Pada penelitian ini dapat dibuktikan bahwa terdapat hubungan antara faktor-faktor kebocoran vaskuler dengan disfungsi paru. Adanya efusi pleura akan menyebabkan daya kembang paru terganggu (Mace, -), sehingga semakin besar Indeks Efusi Pleura (PEI) akan semakin menurunkan daya kembang paru yang selanjutnya akan mengganggu fungsi paru. Kadar protein plasma dan kadar albumin plasma yang menurun menunjukkan adanya kebocoran vaskuler. Kadar protein yang rendah dalam darah dapat menyebabkan edema paru (Brochert, -). Adanya tekanan onkotik yang menurun akibat hypoalbuminemia juga dapat menyebabkan terjadinya edema (Moreira de Araujo, -).

Disfungsi endotel berperan dalam terjadinya gangguan hemostasis dan kebocoran vaskuler pada DBD. Disfungsi endotel yang terjadi pada DBD tidak disertai perubahan struktural sel endotel, akan tetapi disebabkan oleh efek sitokin yang dilepaskan pada saat infeksi virus dengue. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yaitu pada otopsi 100 penderita DBD yang meninggal (Chen *et al.*, 1996). Para peneliti juga menemukan hubungan antara IL-1 Ra dengan efusi pleura bilateral dan juga rasio albumin/protein. Penemuan ini menunjukkan bahwa terdapat keterlibatan IL-1b pada peningkatan permeabilitas vaskuler. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perubahan permeabilitas endotel pada SSD dan kebocoran plasma selanjutnya adalah akibat sitokin proinflamasi seperti IL-1 b dan TNF (Suharti *et al.*, 2001).

## **KESIMPULAN**

Terdapat perbedaan bermakna kejadian disfungsi paru antara penderita Non SSD dan SSD. Terdapat hubungan bermakna antara besarnya PEI dengan disfungsi paru. Terdapat hubungan bermakna antara kadar protein plasma yang rendah dengan disfungsi paru. Terdapat hubungani bermakna antara kadar albumin plasma yang rendah dengan disfungsi paru.

## **SARAN**

Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui *cut-off-point* nilai PEI, protein total plasma, albumin plasma yang menyebabkan disfungsi paru pada perjalanan penyakit DBD.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini terlaksana atas kerjasama dengan Belanda (*Collaboration Study on Dengue Haemorrhagic Fever Between Indonesia – Netherlands*) yang dilakukan oleh Bagian Ilmu Kesehatan Anak / SMF Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang bekerjasama dengan Katholieke (*Iniversiteit of Nijmegen, Slottervaart Hospital Amsterdam*) dengan dukungan dana *Koninklijke Netherlands Akademie Van Wetenschappen* (KNAW) Belanda.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anderson R, Wang S, Osiowy C., 1997, Activation Endothelial Cells Via Antibody-Enhanced Dengue Virus Infection of Peripheral Blood Monocytes. *J. Virol*: 71: p.4226-32.
- Avirutnan P, Malasit P, Seliger B., 1998, Dengue Virus Infection of Human Endothelial Cells Leads to Chemokines Production, Complement Activation and Apoptosis, *J. Immunol*: 161: p. 50-88.
- Brahmarapravati N., 1993, Pathology of Dengue Haemorrhagic Fever. In: Thongcharoen P, ed. *Monograph on Dengue/ Dengue Hemorrhagic Fever. New Delhi: WHO SEARO Publication*. 22: p. 72-7
- Brochert, Pulmonary edema, [http://health.discovery.com/diseaseandcond/ency\\_clopedia/1730.html](http://health.discovery.com/diseaseandcond/ency_clopedia/1730.html), Dikutip tgl. 29.02.2005.
- Chen Y, Maguire T, Marks RM., 1996, Demonstration of Binding of Dengue Virus Envelope Protein to Target Cells, *J. Virol*; 70 (12): p. 8765 - 72.
- Deliana E., 1995, Gambaran Acute Respiratory Distress Syndrome pada Demam Berdarah Dengue Berat, Laboratorium Ilmu kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, *Tesis*.
- Fadinegoro SR., 1998, *Patogenesis & Tatalaksana Demam Berdarah Dengue Pada Anak*, Semiloka DBD, Jakarta.
- Gamble J, Bethell D, Day NPJ, *et al.*, 2000, Age Related Changes in Microvasculer Permeability: A Significant Factorin the Susceptibility of Children to Shock? *Clin Sci*: 98: p. 211-6.
- Green S, Vaughn DW, Kalayanarooj S, Nimmanitya S, Suintayakorn S, Nisalak A, *et al.*, 1999, Early Immune activation in acute Dengue Illness is Related to Development of Plasma Leakage and Disease Severity, *The Journal of Infection Disease*;179: p.-755-62, on line (URL) : <http://www.Journals.Uchigo.edu/JID/journal/issues/v179n4/980942>. Dikutip tgl. 29.02.2005.
- Gubler DJ., 1998, Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever, *Clin Microbiol Rev*, 11 (3); p. 480-96
- Hadinegoro SR, Soegijanto S, Wuryadi S., 1999, Pengenalan Penyakit DD/DBD, Dalam: *Tatalaksana Demam Dengue/ Demam Berdarah Dengue*. Departemen Kesehatan

Republik Indonesia Direktorat Jendral Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan Pemukiman, Jakarta: 7-10

Halstead SB., 2000, *Dengue Fever/Dengue Haemorrhagic Fever*, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Nelson textbook of pediatrics, Philadelphia: WB Saunders; 16: p. 1005-7.

Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1 Ra) concentration is associated with plasma leakage in Dengue

Jutfhie, M, Meer GM, Haasnoot K, Groen J, Sutaryo, Hack CI. Early clinical and laboratory indicators for the development of shock in children with dengue virus infection. In : *Critical Care & Shock*, 1999; 2: p. 201-7.

Kayal S, Jais JP, Aguin N, Chavdiere J and Labrousse, 1998, Elevated Circulating E - Selection, Intercellular Adhesion Molecule and Von Willebrand Factor in Patients With Severe Infection, *Am J Respir Crit Care Med*: 157: p. 776-84.

Kurane I, Ennis FA, 1994, Cytokines in Dengue Virus Infections: Role of Cytokines in the Pathogenesis of Dengue Haemorrhagic Fever, *J. virol*: 5: p. 443-8

Mace SE., Acute Respiratory Failure, <http://www.hypertension-consult.com /Secure/textbookarticles/Primary>, Dikutip tgl. 29.02.2005.

Martini GA., 1997, Marburg Virus Disease: Clinical Syndrome. In: Martini GA, Siegent R eds. *Marburg Virus Disease*. New York: Springer Verlag: p. 1-9

Mitrakul C, Poshyacynnda M, Futrakul P, Sangkawihna N, Andari S., 1997, Hemostatic and Platelet Kinetic Studies in Dengue Haemorrhagic Fever, *Am J Trop Med Hyg*: 26: p. 975-84.

Moreira de Araujo MC, Coelho JR., *Acute pulmonary edema*, Medstudents-Intensivecare. <http://www.medstudent.com.bronkopneumonia/terin/terin7.htm>, Dikutip tgl. 29.02.2005.

Peres JGR, Clark GG, Gubler DJ, Senders EJ, Vomdam AV., 1998, Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever, *Lancet*: 352: p. 971-7.

Rini AT, 1990, Hiperventilasi pada Anak dengan Demam Berdarah Dengu, *Tesis*.

Robbins, 1999, *Pathologic Basic of Disease: Acute and Chronic Inflammation*. 6th ed. Philadelphia, WB Saunders: p. 50-88.

Rothenhaus T., 2003, *Acute Respiratory Distress Syndrome*, [http://www.emedicine.com/emerg/topic15\\_ htm](http://www.emedicine.com/emerg/topic15_ htm), Dikutip tgl. 29.02.2005.

Setiati TE, Soemantri AG, Sachro ABS, Parsadaan B., 1996, *Severe Dengue hemorrhagic Fever in Dr. Kariadi – Semarang, Central Java*, Diajukan di KONIKA X, Bukittinggi (Unpublished).

Setiati TE., 2004, Faktor Hemostasis dan Faktor Kebocoran Vasculer sebagai Faktor Diskriminan untuk Memprediksi Syok pada Demam Berdarah Dengue, *Disertasi*.

Shock Syndrome, In: *Dengue Haemorrhagic Fever in Indonesia, The role of cytokines in plasma leakage, coagulation and fibrinolysis*, Nijmegen University Press: p.64-74

- Soedarmo SP., 1999, Masalah Demam Berdarah di Indonesia. Dalam: Sri Rejeki H, I findra Irawan S, penyunting. *Demam Berdarah Dengue*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI: 1-11.
- Suharti C, Gorp ECM, Setiati TE, Dolmans WMF, Djokornoeljanto RJ, I lack CE, *et al.*, 2001, Plasma
- Sumarmo SP., 1983, Dengue Haemorrhagic Fever, a Growing Public Health Problem, *Post Graduate Doctor Asia*; 3: p. 200
- Supriatna MS., 2004, Perbedaan Gangguan Fungsi Hati Pada Demam Berdarah Dengue (DBD, *Tesis*.
- Suroso T, Umar Al., 1999, Epidemiologi dan Penanggulangan Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) di Indonesia saat ini. Dalam: Sri Rejeki H, I findra Irawan S, Penyunting. *Demam Berdarah Dengue*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI: 14-31.
- Sutaryo, 1999, Perkembangan Patogenesis Demam Berdarah Dengue. Dalam: Sri Rejeki H, I findra Irawan S, penyunting. *Demam Berdarah Dengue*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI: 32-43.
- Sutaryo, 2004, Dengue, *Medika*, Fakultas Kedokteran Universitas Gajahmada Yogyakarta, : 97-130.
- Thongcharoen P, Jatanasen S., 1993, Dengue Hemorrhagic Fever in South East Asian Countries. In: Thongcharoen P, ed. *Monograph on Dengue Hemorrhagic Fever*. New Delhi: WHO SEARO Publication. 22: p. 23-30.
- Vaughan DW, Green S, Kalayanarooj S., 1991, Dengue in Early Febrile Phase: Viremia and Antibody Responses, *J.Infect Dis* 176: p. 322-30.
- Wilis BA, Oragui EE, Stephens AC. Coagulation abnormalities in Dengue Haemorrhagic Fever: Serial Investigation in 167 Vietnamese Children with Dengue Shock Syndrome. *Clin Infect Dis* 2002;35: p. 277-85.